

PTO 03-4448

Japanese Kokai Patent Application
No. Hei 10[1998]-226650

GLYCYRRHIZIN ORAL PREPARATION

Masanobu Yamamoto et al.

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
WASHINGTON, D.C. JULY 2003
TRANSLATED BY THE RALPH MCELROY TRANSLATION COMPANY

JAPANESE PATENT OFFICE
PATENT JOURNAL (A)
KOKAI PATENT APPLICATION NO. HEI 10[1998]-226650

Int. Cl. ⁶ :	A 61 K 31/70 47/12
Filing No.:	HEI 9[1997]-49824
Filing Date:	February 18, 1997
Publication Date:	August 25, 1998
No. of Claims:	3
Examination Request:	Not filed

GLYCYRRHIZIN ORAL PREPARATION
Gurichirurichin keikotoyoseizai

Inventor(s):	Masanobu Yamamoto et al.
Applicant:	000185983 Ono Pharmaceutical Co., Ltd.

[There are no amendments to this patent.]

Claims

/2*

1. Glycyrrhizin oral preparation, characterized by solubilizing at least one main ingredient chosen from glycyrrhizin and its salts and an absorption promoter by a solubilizing agent then coating with an enteric coating material.
2. The oral preparation described in Claim 1, characterized by the absorption promoter containing at least one medium-chain fatty acid and/or its salts.
3. The oral preparation described in Claim 2, with the absorption promoter being capric acid and/or its sodium salt.

* [Numbers in right margin indicate pagination in the original text.]

Detailed explanation of the invention

[0001]

Technological field of the invention

The present invention concerns oral preparations with high transferability of glycyrrhizin and salts thereof into blood.

[0002]

It has been known that glycyrrhizin and derivatives and salts thereof, alone or together with amino acids, etc., show various pharmacological activities, e.g., anti-cortisone activity, cholesterol removal activity, hypoallergenic activity, anti-inflammation activity, detoxification activity, gastric ulcer repair activity, etc. More recently, it has been reported that high-dosage intravenous injections glycyrrhizin or salts thereof (hereafter referred to glycyrrhizins) are effective for treating chronic liver ailments, and glycyrrhizin preparations have been used especially as injections for treating liver ailments. However, in general, continuous dosage over relatively long period is required for liver patients, and intravenous injections cause pains in the injection area and continuous injection may cause tissue thickening in the injection area.

[0003]

It has been reported that while glycyrrhizin oral preparations would be best for solving such problems, the systemic glycyrrhizin oral preparations commercially available currently have problems with transfer into blood, because they are metabolized by gastric enzymes and in initial passage through the liver. The decomposition products produced by enzymes in gastric organ also have possibility of causing side effects such as pseudoaldosterone symptoms, etc.. The glycyrrhizin oral preparations commercially available currently have problems.

[0004]

There has been much research into making preparations capable of transferring glycyrrhizin into blood by a method other than intravenous injection without decomposition in gastric organs. There have been the following reports concerning suppositories that can substitute for the glycyrrhizin oral preparations:

(1) The possibility of suppositories has been reported because, when administered through rectum, glycyrrhizin is absorbed from the rectum and transferred into blood (Japanese Kokai Patent Application No. Hei 3[1991]-2122).

(2) It has also been reported that transfer of glycyrrhizin into blood can be promoted by administration of glycyrrhizin dispersed in an oleophilic base (e.g., Witepsol, Migriol, etc.) (see Japanese Kokai Patent Application No. Hei 3[1991]-123731).

(3) It has also been reported that suppositories with excellent absorption properties can be obtained by compounding glycyrrhizin with at least one of nonionic surfactants (e.g., polyoxyethylene lauryl ether, etc.) and medium-chain fatty acid salts (alkali metal salts of medium-chain fatty acids such as capric acid, caproic acid, etc.) as absorption promoters (see Japanese Kokai Patent Application No. Hei 4[1992]-261117).

[0005]

(4) It has also been reported that suppositories with excellent absorption properties can be obtained by compounding glycyrrhizin with nonionic surfactants (e.g., polyoxyethylene alkyl ether, etc.) and if needed water soluble carboxylic acids (capric acid, malonic acid, etc.) and salts thereof as absorption promoters (see Japanese Kokai Patent Application No. Hei 5[1993]-97680).

(5) It has also been reported that suppositories having excellent absorption properties can be obtained by compounding glycyrrhizin with an absorption promoter (e.g., sodium caprate, etc.) and a pH control agent (e.g., sodium hydroxide) or ursodeoxycholic acid (see Japanese Kokai Patent Application No. Hei 7[1995]-82155).

[0006]

However, even for suppositories, there have been many complaints, though not comparable to injections, and oral preparations are desirable for a long-term medication. There have been the following reports concerning glycyrrhizin oral preparations:

(6) It has been reported that oral preparations having excellent absorption properties can be obtained by compounding glycyrrhizin with fatty acid glycerides (e.g., mono-, di- and triglycerides of medium-chain fatty acids such as stearic acid, caprylic acid, etc.) then enteric coating (see Japanese Kokai Patent Application No. Hei 3[1991]-255037).

[0007]

(7) It has been also reported that oral preparations showing excellent absorption properties in the upper part of the small intestine can be obtained by compounding glycyrrhizin mixed with fat emulsion or complex lipid mixture with absorption promoters (nonionic surfactants, medium-chain fatty acids (e.g., capric acid) or salts and glycerides thereof), forming into a powder then enteric coating (see Japanese Kokai Patent Application No. Hei 6[1994]-192107). However, these preparations do not provide sufficient absorption, compared with the concentration in blood provided by injections.

[0008]

Means to solve the problems

As a result of an intense investigation of glycyrrhizin oral preparations with improved absorption properties inside body, we have discovered that when glycyrrhizin or its salts are compounded with at least one medium-chain fatty acids and/or salts thereof, treated if needed with a pH control agent, solubilized with a solubilizing agent and coated with an enteric coating, i.e., when the main ingredient and absorption promoter are released from the preparation in a solubilized state in the lower part of gastric organs (especially large intestine), much superior absorption can be realized compared with conventional oral preparations.

/3

[0009]

It has been reported that in general, absorption promotion by medium-chain fatty acids and salts thereof as absorption promoters is highest in the large intestine (see Iyakuinnokaiatsu, Yakubutsusotatsuho, 13, 50-73 (1988)). However, since the large intestine absorbs water, water is very scarce in normal large intestine, thus simple feeding of solid drugs and absorption promoters into the large intestine does not realize improved absorption. In the present invention, this problem is solved by solubilizing the solid drug and absorption promoter.

[0010]

In the conventional technology (7), solubilizing glycyrrhizin and medium-chain fatty acids and salts as absorption promoters is done by fat emulsions or complex lipid mixtures, which seems very difficult. However, we have succeeded in the solubilization by including the solubilizing agents of the present invention. Namely, making oral preparations by solubilization of glycyrrhizin and its salts and medium-chain fatty acids and salts as absorption promoters by the solubilizing agents of the present invention was accomplished successfully by us for the first time.

[0011]

Constitution of the invention

The present invention concerns (1) glycyrrhizin oral preparations characterized by solubilizing at least one main ingredient chosen from glycyrrhizin and its salts and an absorption promoter by a solubilizing agent then coating with an enteric coating material; (2) the oral preparations described in (1) characterized by the absorption promoter containing at least one medium-chain fatty acid and/or its salts; (3) the oral preparation described in (2), with the absorption promoter being capric acid and/or its sodium salt.

[0012]

In the preparations of the present invention, any medically allowed glycyrrhizin salts can be used for the main ingredient, including salts of alkali metal (potassium, sodium, etc.), salts of alkaline earth metal (calcium, magnesium, etc.), ammonium salt, salts of medically allowed organic amines (tetramethylammonium, triethylamine, methylamine, dimethylamine, cyclopentylamine, benzylamine, phenethylamine, piperidine, monoethanolamine, diethanolamine, tris(hydroxymethyl)aminomethane, lysine, arginine, N-methyl-D-glucamine, etc.), while especially preferred are glycyrrhizin disodium salt, glycyrrhizin dipotassium salt, and glycyrrhizin monoammonium salt, and mixtures thereof.

[0013]

The medium-chain fatty acids and salts used as absorption promoters in the preparations of the present invention are, e.g., capric acid, caprylic acid, caproic acid, etc. and their salts with alkali metals (potassium, sodium, etc.), salts of alkaline earth metals (calcium, magnesium, etc.), while preferred are capric acid and sodium caprate.

[0014]

The solubilizing agents in the preparations of the present invention are polyethylene glycol (e.g., polyethylene glycol 400 (registered trademark, hereafter referred to (PEG400)), propylene glycol, nonionic surfactants (e.g., hydrogenated hardened castor oil (HCO-60)), distilled water, etc., mixtures thereof. Especially preferred are a combination of PEG400, propylene glycol and distilled water, or a combination of PEG400 and distilled water.

[0015]

Compounding ratio of the main ingredient glycyrrhizin and absorption promoter may vary according to the type of absorption promoters, while the molar ratio is 20:1~1:20, preferably 8:1~1:8.

[0016]

In the case of PEG400-propylene glycol-distilled water combination which is especially preferred for solubilizing agent, the compounding ratio by weight is 6:1:1~1:1:1, preferably 4:1:1~3:1:1. In the case of PEG400-distilled water combination, the weight ratio is 6:1~1:1, preferably 4:1~3:1.

[0017]

The compounding ratio of the main ingredient glycyrrhizin, capric acid and salt as absorption promoter, PEG400 and propylene glycol and distilled water as the solubilizer, and sodium hydroxide as pH control is 5-30 wt% for the main ingredient glycyrrhizin and salts, 5-30 wt% for capric acid and salt for absorption promoter, 20-50 wt% for PEG400, 0-10 wt% for propylene glycol, 0-10 wt% for distilled water and 0-3 wt% for sodium hydroxide (with total being 100 wt%).

[0018]

The pH control agents in the preparations of the present invention are hydroxides of alkali metals (sodium, potassium, etc.) or alkaline earth metals (calcium, magnesium, etc.), while sodium hydroxide is preferred.

[0019]

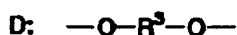
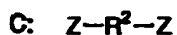
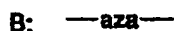
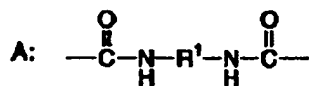
The enteric coating materials that can be used in the present invention may be those commonly used in pharmaceuticals, e.g., carboxymethyl ethyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose phthalate, cellulose acetate, methacrylic acid copolymers, azo polymers, etc. Azo polymers may be those known commonly, e.g., those described in Japanese Kokai Application Patent No. Hei 3[1991]-7718, preferably A, B, C and D shown below described in Japanese Kokai Application Patent No. Hei 3[1991]-7718.

/4

[0020]

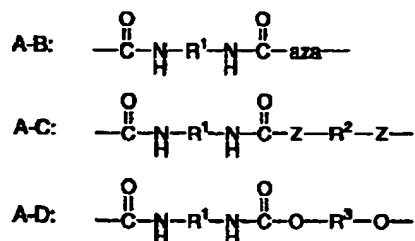
A-B, A-C and A-D in combination of structural units shown below:

[Chemical formula 1]



[0021]

[Chemical formula 2]



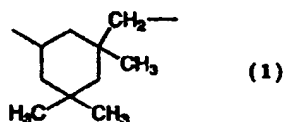
The A-B, A-C and A-D segment molar ratio x:y:z is 0.01-0.8:0-0.80:0-0.99 ($x + y + z = 1.0$).

The azo polymer comprise many segments with average molecular weight 1000-100000.

[0022]

[In the formula, R^1 represents the formula (1)]

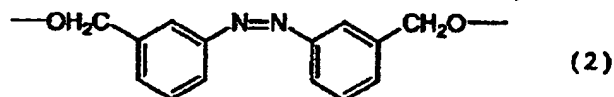
[Chemical formula 3]



The 3 R^1 in each segment of A-B, A-C and A-D, and aza is represented by the formula (2)

[0023]

[Chemical formula 4]



$Z-R^2-Z$ represents polyethylene glycol moiety. R^3 represents 1,2-propylene.] Furthermore, the azo polymers described in Application Example 12 and 12(a) in Japanese Kokai Application Patent No. Hei 3[1991]-7718 are preferred.

[0024]

The oral preparations of the present invention should be capsule form, preferably soft capsule form. In making preparations, if needed, stabilizers, surfactants, diluents, additives, lubricants, dissolution aids, and antiseptics may be added. In the present invention, the glycyrrhizin content may be any amount needed for displaying drug effects and may vary according to symptoms, age, etc., while the dosage should be 1-500 mg per dose with one or more dosages per day.

[0025]

Effect

Oral preparations are made by compounding glycyrrhizin or its salts and at least one of medium-chain fatty acids and salts as absorption promoter, solubilizing with a solubilizer and enteric coating, and with oral administration, the drug is moved to the lower part of gastric organ (especially large intestine), thus absorption of glycyrrhizin or its salts in high concentration is possible. Furthermore, a large dose sufficient for pharmacological effects comparable to intravenous injection can be made by oral administration.

[0026]

Examples

Next, the present invention is explained in detail with examples. However, the present invention is not limited to such examples.. In examples, parts are by weight.

[0027]

Manufacturing Example 1: Solution recipe

Using the components given below, polyethylene glycol 400 and propylene glycol were mixed, treated gradually with glycyrrhizin ammonium by kneading, and the resulting solution was treated with sodium caprate and further stir-mixed to obtain a clear solution.

[0028]

Table 1

Components	Compounding amount
Glycyrrhizin ammonium salt	30 parts
Sodium caprate	12 parts
Propylene glycol	5 parts
Polyethylene glycol 400	53 parts
Total	100 parts

[0029]

Manufacturing Example 2: Solution recipe

Using the components given below, polyethylene glycol 400 and propylene glycol were mixed, treated gradually with glycyrrhizin dipotassium salt by kneading, and the resulting solution was treated with sodium caprate powder and further stir-mixed to obtain a clear solution.

[0030]

Table 2

Components	Compounding amount
Glycyrrhizin dipotassium salt	30 parts
Sodium caprate	12 parts
Propylene glycol	5 parts
Polyethylene glycol 400	53 parts
Total	100 parts

[0031]

Manufacturing Example 3: Solution recipe

Using the components given below, polyethylene glycol 400 and propylene glycol were mixed, treated gradually with glycyrrhizin disodium salt by kneading, and the resulting solution was treated with molten capric acid and further stir-mixed to obtain a clear solution.

[0032]

Table 3

Components	Compounding amount
Glycyrrhizin disodium salt	30 parts
Capric acid	12 parts
Propylene glycol	10 parts
Polyethylene glycol 400	48 parts
Total	100 parts

[0033]

Manufacturing Example 4: Solution recipe

Using the components given below, a solution obtained by dissolving sodium hydroxide in water, mixed with polyethylene glycol 400, treated gradually with glycyrrhizin ammonium salt by kneading, and the resulting solution was treated with molten capric acid and further stir-mixed to obtain a clear solution.

[0034]

Table 4

Components	Compounding amount
Glycyrrhizin ammonium salt	30 parts
Capric acid	12 parts

Water	8.8 parts
Sodium hydroxide	1.2 parts
Polyethylene glycol 400	45 parts
Total	100 parts

[0035]

Manufacturing Example 5: Solution recipe

Using the components given below, a solution obtained by dissolving sodium hydroxide in water, mixed with polyethylene glycol 400, treated gradually with glycyrrhizin ammonium salt by kneading, and the resulting solution was treated with molten capric acid and further stirred to obtain a clear solution.

[0036]

Table 5

Components	Compounding amount
Glycyrrhizin ammonium salt	20 parts
Capric acid	25 parts
Water	8.3 parts
Sodium hydroxide	1.7 parts
Polyethylene glycol 400	45 parts
Total	100 parts

[0037]

Manufacturing Example 6: Solution recipe

Using the components given below, a solution obtained by dissolving sodium hydroxide in water, mixed with polyethylene glycol 400, treated gradually with glycyrrhizin ammonium salt by kneading, and the resulting solution was treated with molten capric acid and further stirred to obtain a clear solution.

[0038]

Table 6

Components	Compounding amount
Glycyrrhizin ammonium salt	15 parts
Capric acid	30 parts
Water	7.7 parts
Sodium hydroxide	2.3 parts

Polyethylene glycol 400	45 parts
Total	100 parts

[0039]

Manufacturing Example 7-1: Oral preparation of solution recipe

In the usual manner, the recipe obtained in Manufacturing Example 1 was used to make soft capsules containing about 45 mg of glycyrrhizin disodium salt per capsule were prepared to obtain an oral preparation.

[0040]

Manufacturing Examples 7-2~7-6: Oral preparations of solution recipes

The recipes obtained Manufacturing Examples 2-6 were used in place of that in Manufacturing Example 1 to obtain oral preparations similarly as in Manufacturing Example 7-1.

[0041]

Manufacturing Example 8-1: Oral preparation from solution recipe with enteric coating

By usual manner, using a spray pan coating machine, the soft capsules obtained in Manufacturing Example 7-1 were 10% coated with carboxymethyl ethyl cellulose to obtain oral preparation.

[0042]

Manufacturing Examples 8-2~8-6: Oral preparations from solution recipes with enteric coating

The soft capsules obtained in Manufacturing Example 7-2~7-6 were used in place of the soft capsules obtained in Manufacturing Example 7-1 to obtain oral preparations similarly as in Manufacturing Example 8-1.

[0043]

Manufacturing Example 9-1: Oral preparation from solution recipe with enteric coating

In the usual manner, using a spray pan coating machine, the soft capsules obtained in Manufacturing Example 7-1 were 15% coated with carboxymethyl ethyl cellulose to obtain an oral preparation.

[0044]

Manufacturing Examples 9-2~9-6: Oral preparations from solution recipes with enteric coating

The soft capsules obtained in Manufacturing Example 7-2~7-6 were used in place of the soft capsules obtained in Manufacturing Example 7-1 to obtain oral preparations similarly as in Manufacturing Example 8-1.

[0045]

Manufacturing Example 10-1: Oral preparation from solution recipe with enteric coating

By usual manner, using a spray pan coating machine, the preparation obtained in Manufacturing Example 8-1 was coated 5% with azo polymer (Application Example 12 of Japanese Kokai Application Patent No. Hei 3[1991]-7718) to obtain oral preparation.

[0046]

Manufacturing Examples 10-2~10-6: Oral preparations from solution recipes with enteric coating

The preparations obtained in Manufacturing Example 8-2~8-6 were used in place of the preparation obtained in Manufacturing Example 8-1 to obtain oral preparations similarly as in Manufacturing Example 10-1.

[0047]

Comparative Example 1: Oral preparation from powder recipe

Using 500 g of NON-PAREIL (refined sugar particles, 24-34 mesh) as core, granules of diameter about 1 mm were prepared from the following powder recipe by centrifugal granulator to obtain oral preparation with final glycyrrhizin disodium salt content 39.4% and sodium caprate content about 17%.

[0048]

Table 7

Components	Compounded amount
Glycyrrhizin disodium salt	53 parts
Sodium caprate	25 parts
Hydroxypropyl cellulose with low degree of substitution (L-HPC)	15 parts
Microcrystalline cellulose (Avicel)	7 parts
Total	100 parts

[0049]

Comparative Example 2: Oral preparation from powder recipe with enteric coating

In the usual manner, using a spray pan coating machine, the preparation obtained in Comparative Example 1 was coated 10% with carboxymethyl ethyl cellulose and 7% with azo polymer (Application Example 12 of Japanese Kokai Application Patent No. Hei 3[1991]-7718) to obtain oral preparation.

[0050]

Experimental Example 1

Beagles fasted overnight were fed orally to 50 mg/kg of glycyrrhizin disodium salt with preparations from Manufacturing Examples 7-1, 8-1, 9-1, 10-1 and Comparative Example 1 and Comparative Example 2 and 2 mg/kg by intravenous administration. Blood was collected from forearm vein at a time interval. Plasma was obtained from blood samples by usual manner. The glycyrrhizin concentration in plasma samples was measured by high-speed liquid chromatography, and the area under the curve over 0-8 h time interval from the concentration in plasma (AUC, mg-min/mL) was obtained. Utilization rate was calculated in comparison to the intravenous dosage. Results are shown in Table 8. Manufacturing Example 10-1 preparation (50 mg/kg) and commercially available glycyrrhizin oral preparation (100 mg/kg) were administered orally to 3-6 beagles, and trend of glycyrrhizin concentration (average value \pm deviation) in plasma over time was examined. Results are given in Figure 1.

[0051]

Table 8

	①投与部位	④投与量	AUC (mg·min/mL)	⑤利用率
⑥水溶液	②静脈	2mg/kg	3408.0	100%
⑦市販錠	③経口	100mg/kg	310.2	0.2%
⑧比較例1	③経口	50mg/kg	653.4	0.8%
⑧比較例2	③経口	50mg/kg	1202.0	1.4%
⑨製造例7-1	③経口	50mg/kg	2010.0	2.4%
⑨製造例8-1	③経口	50mg/kg	3378.0	4.0%
⑨製造例9-1	③経口	50mg/kg	4656.2	5.5%
⑨製造例10-1	③経口	50mg/kg	5140.5	6.0%

Key: 1 Dose site
 2 Intravenous
 3 Oral
 4 Dosage

- 5 Utilization rate
- 6 Aqueous solution
- 7 Commercial tablet
- 8 Comparative Example
- 9 Manufacturing Example

[0052]

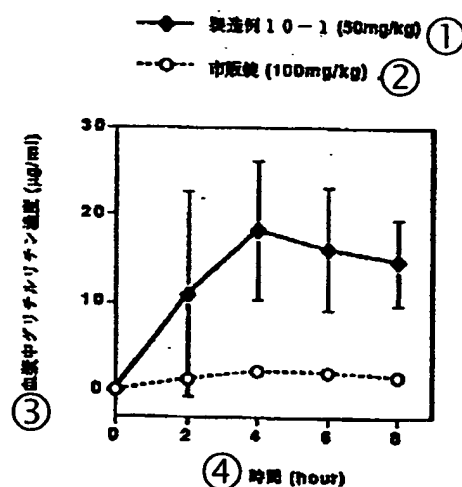
Discussion

The preparations of the present invention showed highly superior absorption properties to commercial oral preparations, powder recipe-based oral preparations (Comparative Example 1) and powder recipe-based oral preparations with enteric coating (Comparative Example 2). Improved absorption of glycyrrhizin and its salts by oral administration became possible.

Brief description of the figure

Figure 1 shows the time-dependent change of plasma glycyrrhizin concentration of oral preparations of Manufacturing Examples 10-1 and the commercial oral preparation orally administered to beagle

Figure 1



- Key:
- 1 Manufacturing Example 10-1
 - 2 Commercial tablet
 - 3 Plasma glycyrrhizin concentration
 - 4 Time

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-226650

(43) 公開日 平成10年(1998) 8月25日

(51) Int.Cl.⁸

識別記号

F I

A 6 1 K 31/70

A 6 1 K 31/70

47/12

47/12

E

審査請求 未請求 請求項の数 3 F D (全 7 頁)

(21) 出願番号

特願平9-49824

(22) 出願日

平成9年(1997) 2月18日

(71) 出願人 000185983

小野薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

(72) 発明者 山本 政信

大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野
薬品工業株式会社水無瀬総合研究所内

(72) 発明者 金 淳二

大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野
薬品工業株式会社水無瀬総合研究所内

(72) 発明者 寺島 宏

大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野
薬品工業株式会社水無瀬総合研究所内

(74) 代理人 弁理士 大家 邦久

(54) 【発明の名称】 グリチルリチン経口投与製剤

(57) 【要約】

【目的】 吸収性に優れたグリチルリチン経口投与製剤を提供する。

【構成】 グリチルリチンまたはその塩と吸収促進剤として中鎖脂肪酸およびその塩類の少なくとも1つとを含ませ、必要に応じてpH調節剤を加え、可溶化剤により可溶化し、さらに、これを腸溶性被膜で被覆し、経口製剤化する。

PTO 2003-4448

S.T.I.C. Translations Branch

【特許請求の範囲】

【請求項1】 グリチルリチンおよびその塩から選択される少なくとも1種の主薬と吸収促進剤とを可溶化剤により可溶化し、腸溶性被膜で被覆することを特徴とするグリチルリチン経口投与製剤。

【請求項2】 吸収促進剤として中鎖脂肪酸およびその塩類の少なくとも1つを含有させることを特徴とする請求項1項記載の経口投与製剤。

【請求項3】 吸収促進剤がカプリン酸および／またはそのナトリウム塩である請求項2項記載の経口投与製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、グリチルリチンおよびその塩の血中への移行性を高めた経口製剤に関する。

【0002】

【従来技術およびその課題】グリチルリチンおよびその誘導体、またはそれらの塩は、単独で、またはアミノ酸等と配合され、各種の薬理作用、例えば抗コルチゾン作用、脱コレステロール作用、抗アレルギー作用、抗炎症作用、解毒作用、胃潰瘍修復作用等を有することが知られている。また最近では、慢性肝疾患に対するグリチルリチンまたはその塩（以下、グリチルリチン類と略することがある。）の静脈注射による大量投与の有用性が報告されたことにより、グリチルリチン製剤は肝疾患治療用製剤、特に注射剤として用いられることが多い。しかし、一般に、肝疾患は比較的長期にわたって薬剤を連投することが必要とされていることから、グリチルリチン製剤の静脈注射による投与方法は、投与時に患者に疼痛を与えるばかりでなく、投与が連日かつ長期にわたるため、注射部位の組織に肥厚を生じさせるという問題もあった。

【0003】そこで、グリチルリチンを経口製剤とすることがこれらの問題点を解決する最もよい方法となるが、現在市販されている全身作用期待のグリチルリチン経口製剤は消化管内での酵素等による分解や肝臓での初回通過効果による代謝のため、血中への移行性に問題があることが報告されている。また、消化管内での酵素等によって産生される分解物は、偽アルドステロン症等の副作用を引き起こす可能性がある等、現在市販されているグリチルリチン経口製剤はかなりの問題点を含んでいる。

【0004】そのため、グリチルリチンを消化管内での分解なしに静脈投与以外の方法で、血中へ移行させる製剤化の検討が数多く行われている。例えば、グリチルリチン経口製剤に代わる剤形として、坐剤に関しては以下のものが報告されている。

（1）グリチルリチンを直腸投与すると直腸から吸収され血中へ移行することから、坐剤の可能性が報告されて

いる（特開平3-2122号参照）。

（2）グリチルリチンを親油性の基剤（例えば、ウイテプゾール、ミグリオール等）に分散して直腸投与する方法により、グリチルリチンの血中への移行が促進されることが報告されている（特開平3-123731号参照）。

（3）グリチルリチンと、吸収促進剤として非イオン系界面活性剤（例えば、ポリオキシエチレンラウリルエーテル等）および中鎖脂肪酸塩（カプリン酸またはカプロン酸等の中鎖の脂肪酸のアルカリ金属塩）の少なくとも1つとを配合することにより、優れた吸収性を示す坐剤が得られることが報告されている（特開平4-261117号参照）。

【0005】（4）グリチルリチンと吸収促進剤として非イオン性界面活性剤（例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテル等）、更に必要に応じて水溶性カルボン酸（カプリン酸、マロン酸等）およびその塩とを配合することにより、優れた吸収性を示す坐剤が得られることが報告されている（特開平5-97680号参照）。

（5）グリチルリチンに吸収促進剤（例えば、カプリン酸ナトリウム等）とpH調整剤（例えば、水酸化ナトリウム）を、あるいはウルソデソキシコール酸を配合することにより、優れた吸収性を示す坐剤が得られることが報告されている（特開平7-82155号参照）。

【0006】しかし、坐剤の長期投与も注射剤ほどではないにしても、不満を訴える患者が多く、やはり長期投与においては経口製剤が望まれている。そこで、グリチルリチンを経口製剤とすることに関しては以下のような製剤化の検討が報告されている。

（6）グリチルリチンと脂肪酸グリセリド（例えば、ステアリン酸またはカプリル酸等の中鎖の脂肪酸のモノ、ジまたはトリグリセリド）とを配合し、腸溶性被膜で被覆して製剤化し、優れた吸収性を示す経口製剤が得られることが報告されている（特開平3-255037号参照）。

【0007】（7）グリチルリチンを脂肪乳剤または複合脂質混合体とし、吸収促進剤（非イオン系界面活性剤、中鎖脂肪酸（例えば、カプリン酸）、その塩類およびそのグリセリド）等を配合し、乾燥粉末とする。更に成形し、腸溶性被膜で被覆して製剤化し、小腸上部において優れた吸収性を示す経口製剤が得られることが報告されている（特開平6-192107号参照）。しかし、これらの製剤は、効果が確定している注射剤の血中濃度と比べ、まだまだ体内への十分な吸収を示してはいない。

【0008】

【課題を解決するための手段】そこで、本発明者らは、グリチルリチン類の経口投与における体内への吸収性を改善する製剤方法について鋭意検討した結果、グリチルリチンまたはその塩と、吸収促進剤として中鎖脂肪酸およびその塩類の少なくとも1つとを含有させ、必要に応じてpH調節剤を加え、可溶化剤により可溶化し、さらに、これを腸溶性被膜で被覆し、経口製剤化すること、

すなわち、主薬および吸収促進剤の製剤からの放出を、可溶化した状態で消化管下部（特に大腸）において行うことにより、従来の経口製剤より極めて優れた吸収性を示すことを見い出した。

【0009】一般に吸収促進剤としての中鎖脂肪酸およびその塩類の吸収促進効果は、消化管の中で大腸が最も大きいことが報告されており（医薬品の開発「薬物送達法」, 13, 50-73(1988)参照）、大腸に薬物を送達する方法が開発されてきた（特開平3-7718号参照）。しかし、大腸は水分を吸収する部位であるため、消化管上部のように十分に水分が供給されず、正常な大腸内では水分が非常に少ない。そのために固体の薬物や吸収促進剤を単純に大腸に送達するだけでは、十分な吸収の改善は認められなかった。そこで、本発明の可溶化剤は固体の薬物や吸収促進剤を可溶化することにより、この問題点を解決したものである。

【0010】グリチルリチン類と吸収促進剤として中鎖脂肪酸およびその塩類とを可溶化することは、従来技術（7）では脂肪乳剤または複合脂質混合体としていることから見ても分かるように非常に困難であったと考えられる。しかし、本発明者らは本発明の可溶化剤を用いることによって可溶化することに成功した。すなわち、グリチルリチンおよびその塩と吸収促進剤としての中鎖脂肪酸およびその塩類を本発明の可溶化剤で可溶化し、経口製剤化することは、本発明者らによって初めて成し遂げられたものである。

【0011】

【発明の構成】本発明は、（1）グリチルリチンおよびその塩から選択される少なくとも1種の主薬と吸収促進剤とを可溶化剤により可溶化し、腸溶性被膜で被覆することを特徴とするグリチルリチン経口投与製剤、（2）吸収促進剤として中鎖脂肪酸およびその塩類の少なくとも1つを含有させることを特徴とする前記（1）記載の経口投与製剤、および（3）吸収促進剤がカプリン酸および／またはそのナトリウム塩である前記（2）記載の経口投与製剤に関する。

【0012】本発明製剤における主薬のグリチルリチンの塩としては、医薬として許容されるものであればよく、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩等が挙げられる。特にグリチルリチン・2ナトリウム塩、グリチルリチン・2カリウム塩またはグリチルリチン・モノアンモニウム塩が好ましい。これらは単独で、または2種類を併用して用いる

ことができる。

【0013】本発明製剤における吸収促進剤の中鎖脂肪酸およびその塩類としては、例えばカプリン酸、カプリル酸やカプロン酸等およびそれらのアルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩等が挙げられる。これらの中でも、特にカプリン酸またはカプリン酸ナトリウム塩が好ましい。

【0014】本発明製剤における可溶化剤としては、ポリエチレングリコール〔例えば、ポリエチレングリコール400（登録商標、以下、PEG400）〕、プロピレングリコール、非イオン性界面活性剤〔例えば、水素添加硬化ひまし油（HCO-60）〕、蒸留水等が挙げられ、これらは単独または組み合わせて使用することができる。可溶化剤としては、特にPEG400とプロピレングリコールと蒸留水の組み合わせまたはPEG400と蒸留水の組み合わせが好ましい。

【0015】主薬のグリチルリチン類と吸収促進剤との配合比は、吸収促進剤の種類によって異なるが、モル比として20:1~1:20であり、より好ましくは、8:1~1:8である。

【0016】可溶化剤として特に好ましいPEG400とプロピレングリコールと蒸留水とを組み合わせる場合、それらの配合比は、重量比として6:1:1~1:1:1であり、より好ましくは、4:1:1~3:1:1である。また、PEG400と蒸留水とを組み合わせる場合の配合比は、重量比として6:1~1:1であり、より好ましくは、4:1~3:1である。

【0017】主薬のグリチルリチン類と吸収促進剤としてのカプリン酸およびその塩と可溶化剤としてのPEG400とプロピレングリコールと蒸留水とpH調節剤としての水酸化ナトリウムの配合比は、主薬のグリチルリチンおよびその塩が5~30重量%、吸収促進剤としてのカプリン酸およびその塩が5~30重量%、PEG400が20~50重量%、プロピレングリコールが0~10重量%、蒸留水が0~10重量%、水酸化ナトリウムが0~3重量%の組成が好ましい（ただし、すべての組合せの合計は100重量%である。）。

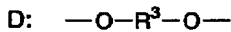
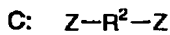
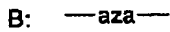
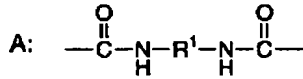
【0018】本発明製剤におけるpH調節剤としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の水和物またはアルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の水和物が好ましい。特に、水酸化ナトリウムが好ましい。

【0019】本発明製剤における腸溶性被膜の材料としては、薬剤に通常用いられるものであればよく、例えばカルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテート、メタアクリル酸系コポリマー、アゾポリマー等を使用することができる。アゾポリマーとしては、一般に知られているものを使用することができ、例えば、特開平

3-7718号に記載されたものが挙げられる。好ましくは、特開平3-7718号で、次式A、B、CおよびD

【0020】

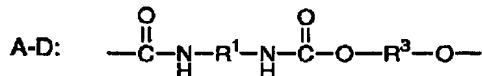
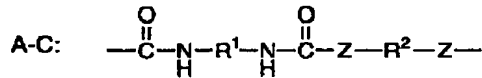
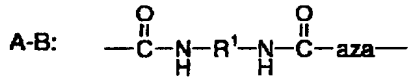
【化1】



で示される構造単位の組み合わせにより生ずるA-B、A-CおよびA-D

【0021】

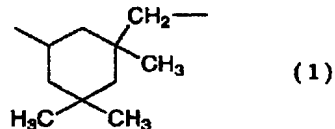
【化2】



の構造単位をセグメントとして有し、A-B、A-C、A-Dのセグメントモル比x:y:zが0.01~0.8:0~0.80:0~0.99(ただし、x+y+z=1.0である)で、平均分子量が1000~100000である複数のセグメントからなるアゾポリマー

【0022】[式中、R¹が式(1)]

【化3】

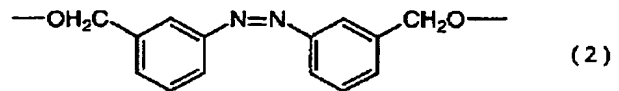


で示される基を表わし、A-B、A-CおよびA-Dの各セグメント中の3つのR¹は同じ基を表わし、azaが式(2)

【0023】

*

*【化4】



で示される基を表わし、Z-R²-Zがポリエチレングリコールの残基を表わし、R³が1,2-プロピレンを表わす。]、さらに特開平3-7718号の実施例12および12(a)に記載のアゾポリマーが好ましい。

- 10 【0024】本発明の経口製剤の剤形としては、カプセル剤が好ましく、ソフトカプセルがさらに好ましい。製剤化に際しては、必要に応じて安定剤、界面活性剤、希釈剤、添加剤、潤滑剤、溶解補助剤、防腐剤を含有させてもよい。本発明におけるグリチルリチン含量は、薬効が発現できる量であればとくに制限はなく、症状、年齢等によって異なるが、好ましくは1回量が1~500mgで、1日1~数回投与することができる。

【0025】

- 20 【効果】グリチルリチンまたはその塩と吸収促進剤として中鎖脂肪酸およびその塩類の少なくとも1つとを含有させ、可溶化剤により可溶化し、さらに、これを腸溶性被膜で被覆し、経口製剤化することにより、経口投与によって消化管下部(特に大腸)に薬剤が送達することになり、グリチルリチンあるいはその塩を高濃度で体内に吸収させることが可能となる。また、静脈投与に匹敵する十分な薬理効果が得られる大量投与が、経口投与で可能となる。

【0026】

- 30 【実施例】以下、製造例および実験例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。以下の例中、部は重量部を意味する。

【0027】製造例1：溶液処方

下記の成分配合でポリエチレングリコール400とプロピレングリコールを混合し、グリチルリチン・アンモニウム塩を練合しながら徐々に加えた。得られた溶液にカプリン酸・ナトリウム塩粉末を加えて、澄明になるまで攪拌混合して溶液を調製した。

【0028】

【表1】

成 分	配合量
グリチルリチン・アンモニウム塩	30部
カプリン酸・ナトリウム塩	12部
プロピレングリコール	5部
ポリエチレングリコール400	53部
計	100部

【0029】製造例2：溶液処方

下記の成分配合量でポリエチレングリコール400とプロピレングリコールを混合し、グリチルリチン・2カリウム塩を練合しながら徐々に加えた。得られた溶液にカ

※プリン酸・ナトリウム塩粉末を加えて、澄明になるまで攪拌混合して溶液を調製した。

【0030】

【表2】

成 分	配合量
グリチルリチン・2カリウム塩	30部
カプリン酸・ナトリウム塩	12部
プロピレングリコール	5部
ポリエチレングリコール400	53部
計	100部

【0031】製造例3：溶液処方

下記の成分配合量でポリエチレングリコール400とプロピレングリコールを混合し、グリチルリチン・2ナトリウム塩を練合しながら徐々に加えた。得られた溶液に*

* 溶融させたカプリン酸を加えて、攪拌混合して溶液を調製した。

【0032】

【表3】

成 分	配合量
グリチルリチン・2ナトリウム塩	30部
カプリン酸	12部
プロピレングリコール	10部
ポリエチレングリコール400	48部
計	100部

【0033】製造例4：溶液処方

下記の成分配合量で水に水酸化ナトリウムを溶解した溶液にポリエチレングリコール400を混合し、グリチルリチン・アンモニウム塩を練合しながら徐々に加えた。*

* 得られた溶液に溶融させたカプリン酸を加えて、攪拌混合して溶液を調製した。

【0034】

【表4】

成 分	配合量
グリチルリチン・アンモニウム塩	30部
カプリン酸	15部
水	8.8部
水酸化ナトリウム	1.2部
ポリエチレングリコール400	45部
計	100部

【0035】製造例5：溶液処方

下記の成分配合量で水に水酸化ナトリウムを溶解した溶液にポリエチレングリコール400を混合し、グリチルリチン・アンモニウム塩を練合しながら徐々に加えた。☆

☆ 得られた溶液に溶融させたカプリン酸を加えて、攪拌混合して溶液を調製した。

【0036】

【表5】

成 分	配合量
グリチルリチン・アンモニウム塩	20部
カプリン酸	25部
水	8.3部
水酸化ナトリウム	1.7部
ポリエチレングリコール400	45部
計	100部

【0037】製造例6：溶液処方

下記の成分配合量で水に水酸化ナトリウムを溶解した溶液にポリエチレングリコール400を混合し、グリチルリチン・アンモニウム塩を練合しながら徐々に加えた。☆

☆ 得られた溶液に溶融させたカプリン酸を加えて、攪拌混合して溶液を調製した。

【0038】

【表6】

成 分	配合量
グリチルリチン・アンモニウム塩	15部
カプリン酸	30部

9	10
水	7.7部
水酸化ナトリウム	2.3部
ポリエチレングリコール400	45部
計	100部

【0039】製造例7-1：溶液処方の経口製剤

製造例1で製造したものを常法に従い、1カプセルあたりグリチルリチン・2ナトリウム塩を1カプセルあたり約45mg含むソフトカプセルを製し、経口製剤とした。

【0040】製造例7-2～7-6：溶液処方の経口製剤

製造例1で製造したものの代わりに製造例2～6で製造したものをを用いて製造例7-1と同様の操作をすることによって、経口製剤とした。

【0041】製造例8-1：溶液処方を腸溶性被膜でコーティングした経口製剤

製造例7-1で製造したソフトカプセルをスプレーパンコーティング機を用い常法に従い、カルボキシメチルエチルセルロースを10%コーティングし、経口製剤とした。

【0042】製造例8-2～8-6：溶液処方を腸溶性被膜でコーティングした経口製剤

製造例7-1で製造したものの代わりに製造例7-2～7-6で製造したものをを用いて製造例8-1と同様の操作をすることによって、経口製剤とした。

【0043】製造例9-1：溶液処方を腸溶性被膜でコーティングした経口製剤

製造例7-1で製造したソフトカプセルをスプレーパンコーティング機を用い常法に従い、カルボキシメチルエチルセルロースを15%コーティングし、経口製剤とした。

*【0044】製造例9-2～9-6：溶液処方を腸溶性被膜でコーティングした経口製剤

製造例7-1で製造したものの代わりに製造例7-2～7-6で製造したものをを用いて製造例8-1と同様の操作をすることによって、経口製剤とした。

10 【0045】製造例10-1：溶液処方を腸溶性被膜でコーティングした経口製剤

製造例8-1で製造した製剤をスプレーパンコーティング機を用い常法に従い、アゾポリマー（特開平3-7718号の実施例12）を5%コーティングし、経口製剤とした。

【0046】製造例10-2～10-6：溶液処方を腸溶性被膜でコーティングした経口製剤

製造例8-1で製造したものの代わりに製造例8-2～8-6で製造したものをを用いて製造例10-1と同様の操作をすることによって、経口製剤とした。

【0047】比較例1：粉末処方の経口製剤

核としてノンパレル（精製糖粒子、24-34メッシュ）500gを用いて、下記粉末を造粒する遠心流動造粒機で常法により、直径約1mmの顆粒を製し、経口製剤とした。最終的に全製剤中グリチルリチン・2ナトリウム塩は39.4%となり、カプリン酸・ナトリウム塩は約17%となった。

【0048】

【表7】

*30

成 分	配合量
グリチルリチン・2ナトリウム塩	53部
カプリン酸・ナトリウム塩	25部
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）	15部
微結晶性セルロース（アビスル）	7部
計	100部

【0049】比較例2：粉末処方を腸溶性被膜でコーティングした経口製剤

比較例1で製造した製剤をスプレーパンコーティング機を用い常法に従い、カルボキシメチルエチルセルロースで10%とアゾポリマー（特開平3-7718号の実施例12）で7%コーティングし、経口製剤とした。

【0050】実験例1

一晩絶食したビーグル犬に製造例7-1、8-1、9-1、10-1、比較例1および比較例2の製剤ををグリチルリチン・2ナトリウム塩として50mg/kgで経口投与し、また2mg/kgで静脈内投与し、経時的に前腕静脈より採血し、常法により血漿を得た。この血漿中のグリ※

※チルリチンの濃度を高速液体クロマトグラフィーにより測定し、得られた血漿中濃度から0時間から8時間までの曲線下面積（AUC,mg・min/ml）を求めた。静脈内投与との比較で利用率を算出した。その結果を表1に示す。また、製造例10-1（50mg/kg）および現在市販されているグリチルリチン経口製剤（100mg/kg）をビーグル犬（3～6匹）に経口投与し、経時的に血漿中におけるグリチルリチンの濃度（平均値±偏差）推移を調べた結果を図1に示す。

【0051】

【表8】

	投与部位	投与量	AUC(mg・min/ml)	利用率
水溶液	静脈	2mg/kg	3408.0	100%
市販錠	経口	100mg/kg	310.2	0.2%
比較例1	経口	50mg/kg	653.4	0.8%
比較例2	経口	50mg/kg	1202.0	1.4%
製造例7-1	経口	50mg/kg	2010.0	2.4%
製造例8-1	経口	50mg/kg	3378.0	4.0%
製造例9-1	経口	50mg/kg	4656.2	5.5%
製造例10-1	経口	50mg/kg	5140.5	6.0%

【0052】考察：本発明の製剤は、上記の結果より市販の経口製剤、粉末処方の経口製剤（比較例1）および粉末処方を腸溶性被膜でコーティングした経口製剤（比較例2）に比べ極めて優れた吸収性を示した。このことにより、グリチルリチンおよびその塩の経口投与におけ*

*る体内への吸収性を改善することが可能となった。

【図面の簡単な説明】

【図1】 ビーグル犬に経口投与した製造例10-1および市販の経口製剤の血漿中グリチルリチン濃度の経時的変化を示す。

【図1】

